

結核菌の発育に不適当な条件と化学療法

II. INH および SM の抗結核性に及ぼす PAS 前処理の影響

前 川 暢 夫・中 西 通 泰・川 合 満
池 田 宣 昭・中 井 準

京都大学結核胸部疾患研究所内科 1

受付 昭和 46 年 2 月 19 日

THE EFFECTS OF ANTITUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY IN VITRO UNDER VARIOUS CONDITIONS INADEQUATE FOR THE GROWTH OF TUBERCLE BACILLI*

II. Antituberculosis Activity of INH and SM *in vitro* after exposure to PAS

Nobuo MAEKAWA, Michiyasu NAKANISHI, Mitsuru KAWAI,
Nobuaki IKEDA and Hitoshi NAKAI

(Received for publication February 19, 1971)

Bactericidal activity of INH and SM to *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Rv after exposure to PAS were evaluated *in vitro* by means of Silicone-Coated Slide Culture Method (SSC).

According to the results obtained, it is shown that bactericidal activity of INH after exposure to PAS for a week, is lowered only in the series in which the culture media containing serial dilution of INH are not replaced, and it is not lowered in the series in which the culture media containing INH are replaced freshly once a week.

As for SM, the diminishing trend of bactericidal activity is not observed in every series of the experiment.

[A] 緒 論

われわれは PAS が結核菌に対してかなり強い殺菌力を持ちながら殺菌力は非常に弱いという特徴ある性質を示す化学療法剤であることを知っている。同時に INH あるいは SM と併用しても、INH または SM 単独の殺菌効果があまり増強されないことも認めている。そこで PAS という薬剤を臨床に用いることの意味はともかく、試験管内実験的に殺菌効果を指標とする限りにおいては、PAS に対してあまり大きな期待を持てないと考えられる。むしろ PAS を用いることによつて結核菌の発育に不適当な環境を作り出す結果となり、ひいては

他剤の効果を減弱させる恐れもないではない。そこで殺菌効果は認めるが殺菌効果の少ない濃度の PAS に結核菌を接触させて結核菌の発育を抑制し、その状態で INH または SM を引続き作用させた場合に、その後の菌発育にどのような影響が現われるかを知るためにこの実験を行なった。

[B] 実験方法

実験には前報と同様に Silicone-coated Slide Culture 法 (SSC 法)²⁾を用いた。ただ今回は可及的に石油ベンジンの影響を除くことを目的として、Silicone-coated Slide (SS) に付着させた結核菌を薬剤を含まない培地で

* From the First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan.

Table 1. Influence of PAS on Bactericidal Effect of INH

Drug	tt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	K
INH alone, 4 W		—	—	—	—	—	2*	—	—	—	—	—	15	20	50	50	30	+	+++	+++	+++
INH alone, 4 W (INH replaced)		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	5	5	5	30	++	+++	+++	+++
PAS 1 mcg 1 W→INH 4 W		—	—	—	—	—	—	—	—	—	20	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
PAS 1 mcg 1 W→INH 4 W (INH replaced)		—	—	—	—	—	—	—	—	3	5	10	10	10	10	+	+++	+++	+++	+++	+++
PAS 10 mcg 1 W→INH 4 W		—	—	—	—	1	—	—	1	20	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
PAS 10 mcg 1 W→INH 4 W (INH replaced)		—	—	—	—	—	—	—	1	1	—	7	20	30	30	20	50	+++	+++	+++	+++

* Figures in the table indicate the numbers of colonies detected.

Table 2. Influence of PAS on Bactericidal Effect of SM

Drug	tt	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	K
SM alone 4 W		2*	7	1	2	2	3	3	1	1	2	20	100	50	50	++	+++	+++	+++	+++	++
PAS 1 mcg 1 W→SM 4 W		1	—	1	—	2	—	2	1	—	2	3	1	3	30	+++	+++	+++	+++	+++	++
PAS 10 mcg 1 W→SM 4 W		3	—	—	—	—	—	5	2	10	10	S	20	50	++	+++	+++	+++	+++	+++	++

* Figures in the table indicate the numbers of colonies detected.

2日間培養した後薬剤作用を開始した。前処理に用いたPASの濃度は1 mcg/ml および10 mcg/mlの2段階とし、前処理の期間は1週間とした。1週間前処理後生理的食塩水で3回ずつSSを洗浄し、あらかじめ作製したINH、またはSM希釈液に投入し4週間薬剤を使用した。培地は10%牛血清加キルヒナー培地を使用した。またINHは1週間1回交換群と4週間非交換群とを検討した。薬剤濃度は第1管をINHは1,000 mcg/ml, SMは10,000 mcg/mlとし倍数希釈法で第19管までとした。判定は前報と同様に行ない、判定時期は薬剤使用(INHまたはSM)4週間後、生理的食塩水で3回洗浄し、薬剤非含有培地に移して4週間37°Cで培養した後である。

[C] 実験成績

表1に示す通りPAS 1 mcg/ml, 10 mcg/mlの前処理はINHの殺菌効果をINH非交換群に限って減弱させる。INHでも培地を交換した群はPAS 1 mcg/ml, 10 mcg/mlの前処理で影響を受けていない。

表2は同様にSMの殺菌効果に対するPAS前処理の影響を検討したものである。SMの場合はPASの前処理で影響を受けていない。

[D] 総括および考察

前報では培養温度を下げることによって発育に不適当な条件を作ったが、本編では薬剤を利用して菌発育に不利な条件を作って検討した。相違点は、物理化学的な面を別としても、前報ではINHを作用させた全期間を低温としたが本報ではINHまたはSMを作用させる前にも同様な条件を設定したことにある。したがって前報と同様の条件を薬剤で作るとすればPASによる前処理

1週間に引続いてINHあるいはSMとPASを併用作用させることであるが詳細は次報で述べたい。

さてINHを1週間に1回交換した群にはPAS前処理の影響が出ず、INHを4週間1度も交換しなかつた群のみに影響が出るのはなぜであろうか。PASの1週間前処理により結核菌は発育にきわめて不都合な状態にあると考えられる。この状態の結核菌にINHまたはSMを作用させるわけであるから、INHまたはSMの作用はその作用開始時には弱いものと推測できる。ところがINHを交換することにより、INHの分解による力価の低下を補い、しかもPAS前処理の影響が少なくなる過程で新しい薬剤が作用するのであるからその殺菌効果は、PAS前処理のなかつた場合に近いと考えられる。しかしSMの場合にどうして同様な結果にならないかについては、SMの培地内で分解される速度がおそいためではなかろうかと想像されるが、もちろん確証はない。今後さらに検討したいと考えている。また生体内で同様な現象が起こるかどうかは別問題であろう。

[E] 結論

試験管内実験でINHおよびSMの人型結核菌H37 Rv株に対する殺菌力を、あらかじめPASに一定期間接触させた場合について検討した。

成績によると、PASで前処理をするとINHの人型結核菌に対する殺菌効果がINH非交換群に限って減弱し、INH交換群およびSMについては殺菌力の減弱は認めなかつた。

文 献

- 1) 池田宣昭：京大結研紀要 12 (1)：21, 昭 38.
- 2) 東向一郎：京大結研紀要 7 (3) 増刊1号：461, 昭 34.